

学位授与番号 甲第 1928 号  
学位授与年月日 平成 20 年 3 月 22 日  
氏 名 富士井 孝彦  
学位論文題目 Participation of liver cancer stem / progenitor cells in tumorigenesis of scirrhous  
hepatocellular carcinoma-human and cultural study  
(硬化型肝細胞癌発癌における癌幹細胞の関与—人体材料および培養系を用いた検討—)

論文審査委員 主 査 教 授 大井 章史  
副 査 教 授 金子 周一  
平尾 敦

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

【背景・目的】硬化型肝細胞癌は肝細胞癌の一亜型で腫瘍間質における高度の線維化を特徴とする。我々はこの腫瘍内に肝細胞系と胆管系の 2 系統へ分化可能な幹細胞（癌幹細胞）が存在するという仮説を立て実証を試みた。【方法】硬化型肝細胞癌 29 例、通常型肝細胞癌 50 例を対象とした。免疫染色で肝細胞分化マーカーの Hepatocyte Paraffin 1 (HepPar1)、胆管系かつ肝前駆細胞マーカーの cytokeratin (CK) 7、CK19、neural cell adhesion molecule (NCAM)、Epithelial cell adhesion molecule (Ep-CAM)、幹細胞マーカーであり肝細胞癌細胞株の side population (SP) 細胞での発現が知られている ATP-binding cassette transporter G2 (ABCG2)、線維化誘導性サイトカインである Transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) の発現を調べた。また分離した SP 細胞での Albumin、CK7、CK19、NCAM、Ep-CAM、TGF- $\beta$ 1 発現を RT-PCR 法、ELISA 法にて調べた。【結果】硬化型肝細胞癌 29 例中 21 例に腫瘍細胞胞巣辺縁を縁取る小型の腫瘍細胞に CK7 および ABCG2 の発現がみられたことから癌幹細胞様細胞と呼んだ。硬化型肝細胞癌を癌幹細胞様細胞の有無やその表現型に基づいて以下の 3 つに分類した：癌幹細胞様細胞に CK19、NCAM、Ep-CAM の発現をともなう 11 例 (type 1)；発現を伴わない 10 例 (type 2)；癌幹細胞様細胞の見られない 8 例 (type 3)。また癌幹細胞様細胞では HepPar1 の発現が低く、腫瘍胞巣中心部の癌細胞では HepPar1 発現が強かった。SP 細胞では non-SP 細胞と比べ Albumin の発現が低く、CK7、CK19、NCAM、Ep-CAM の発現が高かった。癌幹細胞様細胞や SP 細胞には TGF- $\beta$ 1 発現亢進がみられた。【結論】硬化型肝細胞癌の腫瘍胞巣辺縁部には SP 細胞に類似した表現型を示す癌幹細胞様細胞が存在し、この細胞は腫瘍胞巣中心部に向かい肝細胞系へ分化すると共に、TGF- $\beta$ 1 を分泌し腫瘍間質の線維化に関与すると考えられた。

本論文は硬化型肝細胞癌の発生の解明に貢献した優れた論文であり、審査員一致で学位論文に値するとした。